



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem



Praca oryginalna/Original research article

Retrospektywna analiza skuteczności nilotinibu i dazatinibu w drugiej linii terapii przewlekłej białaczki szpikowej w polskich ośrodkach hematologicznych



Retrospective analysis of nilotinib and dasatinib efficacy in second line treatment of chronic myeloid leukemia in Polish hematological centers

Anna Stępień¹, Krzysztof Jamrozak², Tomasz Sacha³,
Dorota Link-Lenczowska³, Izabela Florek³, Witold Prejzner⁴,
Zofia Specht-Szwoch⁵, Małgorzata Całbecka⁶, Marcin Rymko⁶,
Marek Dudziński⁷, Paulina Wieszczy⁸, Krzysztof Warzocha²,
Janina Góra-Tybor^{2,*}

¹Pracownia Immunologii Klinicznej, Transplantacyjnej i Genetyki, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi, Łódź, Polska

²Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa, Polska

³Klinika Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, Polska

⁴Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

⁵Regionalne Centrum Onkologii, Gdańsk, Polska

⁶Klinika Hematologii, Miejski Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Toruniu, Toruń, Polska

⁷Klinika Hematologii, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1 im. F. Chopina, Rzeszów, Polska

⁸Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 12.07.2016

Zaakceptowano: 10.08.2016

Dostępne online: 17.08.2016

Słowa kluczowe:

- przewlekła białaczka szpikowa
- oporność na imatinib

ABSTRACT

Until now, there has been no randomized study directly comparing the activity of second-generation BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors (TKI-2G) nilotinib and dasatinib in chronic myeloid leukemia (CML). The aim of our study was to retrospectively analyze efficacy of nilotinib and dasatinib in the real life setting of CML with resistance or intolerance of imatinib. Of 108 included patients treated in polish hematology centers, 75 received dasatinib and 33 patients received nilotinib. Rates of complete cytogenetic response (CCyR) did not differ between the two groups of patients. After six months of therapy, CCyR was achieved in 34.7% of patients treated with dasatinib and 38.7% treated

* Adres do korespondencji: Klinika Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii, ul I. Gandhi 14, Warszawa, Polska.
Tel.: +48 22 3496100.

Adres email: joannagora@op.pl (J. Góra-Tybor).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2016.08.002>

0001-5814/© 2016 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

- dazatynib
- nilotinib

Keywords:

- Chronic myeloid leukemia
- Imatinib resistance
- Nilotinib
- Dasatinib

with nilotinib ($p = 0.86$), while after 12 months, the CCyR rates were 60.0% and 77.0% in dasatinib and nilotinib groups, respectively ($p = 0.11$). Moreover, we have not observed any significant difference in the probability of progression-free survival ($p = 0.89$) or overall survival ($p = 0.99$) between patients treated with these two TKI-2G. In conclusion, the results of our analysis indicate that nilotinib and dasatinib have comparable and satisfactory efficacy in the treatment of CML patients refractory or intolerant to imatinib. Our findings support current strategy of choice of IKT-2G according to drug toxicity profile and risk of specific adverse events in an individual patient.

© 2016 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz) należy do nowotworów mieloproliferacyjnych i stanowi około 15% białaczek rozpoznawanych u dorosłych pacjentów. PBSz charakteryzuje się obecnością chromosomu Filadelfia (Ph), który powstaje w wyniku wzajemnej translokacji między chromosomami 9 i 22 t(9;22)(q34;q11) [1, 2]. W wyniku tej translokacji na chromosomie 22 powstaje gen fuzyjny BCR-ABL, kodujący białko 210 kD charakteryzujące się nieprawidłową, zwiększoną aktywnością kinazy tyrozynowej ABL [1, 2].

Poznanie kluczowej roli genu BCR-ABL w powstawaniu i rozwoju PBSz umożliwiło opracowanie leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL (IKT), które mają zdolność hamowania aktywności tej kinazy na drodze blokowania przyłączania się cząsteczki ATP. Pierwszym IKT wprowadzonym do praktyki klinicznej w 1998 r. był imatynib (Glivec®, Novartis Pharmaceuticals). Ze względu na swoją wysoką skuteczność i niską toksyczność lek ten stał się terapią pierwszego wyboru dla pacjentów z PBSz [3]. Niestety, u około 20–30% chorych imatynib nie jest lekiem optymalnym ze względu na rozwijającą się oporność lub nietolerancję. Przyczyną oporności są najczęściej mutacje kinazy BCR-ABL, a także ewolucja klonalna choroby, aktywacja dodatkowych szlaków sygnałowych oraz uruchomienie mechanizmów hamujących wychwyt leku przez komórki nowotworowe [4].

W kolejnych latach opracowano nowe inhibitory IKT, tzw. IKT drugiej generacji (IKT2G) dazatynib (Sprycel®, Bristol-Myers Squibb), nilotinib (Tasigna®, Novartis Pharmaceuticals) i bozutinib (Bosulif, Pfizer) [5–7]. Leki te hamują kinazę tyrozynową BCR-ABL silniej od imatynibu. Ponadto, dazatynib i bozutinib są również inhibitorami kinaz Src, co umożliwia blokowanie alternatywnych, niezależnych od BCR-ABL szlaków sygnałowych. Jednak w przypadku występowania mutacji T315I genu BCR-ABL IKT2G są nieskuteczne, a leczeniem z wyboru jest obecnie IKT 3 generacji – ponatynib (Iclusig, Ariad Pharmaceuticals) [8]. IKT2G są lekami o stosunkowo niewielkiej toksyczności, odznaczają się jednak specyficznym profilem działań niepożądanych tzw. *off-target*, związanych z hamowaniem kinaz innych niż BCR-ABL [8]. W przypadku dazatynibu najczęstszym niehematologicznym działaniem niepożądanym jest występowanie płynu w jamach opłucnowych. Nilotynib może powodować zaburzenia gospodarki węglowodanowej (hiperglikemia) i lipidowej (hipercholesterolemia), jego stosowanie

wiąże się z częstszym występowaniem powikłań ze strony naczyń obwodowych. Ponadto, obydwa inhibitory częściej niż imatynib są przyczyną powikłań naczyniowych, takich jak udary mózgu czy choroba niedokrwienna serca [9]. Ponatynib charakteryzuje się istotnie większą toksycznością od pozostałych IKT, związaną przede wszystkim ze zmianami w naczyniach (udary, choroba wieńcowa, choroba okluzyjna naczyń obwodowych), nadciśnieniem tętniczym i zapaleniem trzustki [8].

W Polsce pacjenci z PBSz w terapii pierwszoliniowej są leczeni imatynibem. W przypadku nietolerancji lub oporności na imatynib rekomendowaną terapią drugiej linii są IKT2G dazatynib lub nilotinib. Ponieważ dotychczas nie przeprowadzono randomizowanego badania porównującego skuteczność obydwu inhibitorów u chorych na PBSz, wybór pomiędzy tymi dwoma lekami jest trudny. Najczęściej dokonuje się takiego wyboru na podstawie stopnia wrażliwości stwierdzanych mutacji genu BCR-ABL oraz ryzyka działań niepożądanych związanych z profilem toksyczności leku. Celem obecnej pracy było porównanie skuteczności terapii II linii dazatynibem i nilotinibem u pacjentów z PBSz w fazie przewlekłej i akceleracji, leczonych w ramach rutynowej praktyki klinicznej w Polsce.

Materiały i metody

Pacjenci

Retrospektywną analizę skuteczności nilotinibu i dazatynibu przeprowadzono u chorych z rozpoznaniem PBSz leczonych w pięciu polskich ośrodkach hematologicznych, u których dokonano zmiany terapii na inhibitor IKT2G z powodu nieskuteczności lub nietolerancji stosowanego w pierwszej linii imatynibu. Podstawowe kryteria włączenia do badania obejmowały: 1) rozpoznanie PBSz w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji, 2) wiek chorego co najmniej 18 lat w okresie diagnozy PBSz, 3) zastosowanie w pierwszej linii leczenia imatynibem w standardowej dawce 400 mg/dzień, 4) stwierdzenie oporności na imatynib lub nietolerancji imatynibu. Fazę akceleracji definiowano zgodnie z kryteriami WHO [10]. Szczegółowe dane kliniczne dotyczące przebiegu i skuteczności terapii uzyskano na podstawie analizy dokumentacji medycznej chorych. Założenia i przebieg badania zostały zaakceptowane przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (nr zgody RNN/168/13/KE z 18 czerwca 2013 r).

Parametry skuteczności leczenia

Na potrzeby badania użyto kryteriów głębokości i czasu uzyskania odpowiedzi cytogenetycznej i molekularnej na leczenie IKT, zgodnie z rekomendacjami European Leukemia Net [10]. W analizie zaplanowano porównanie prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (*complete cytogenetic response*; CCyR) po 6 i 12 miesiącach terapii IKT2G oraz prawdopodobieństwo uzyskania większej odpowiedzi molekularnej (*major molecular response*; MMR) po 18 miesiącach leczenia. Czas wolny od progresji (*progression-free survival*; PFS) był zdefiniowany jako czas pomiędzy dniem rozpoczęcia leczenia IKT2G, a dniem wystąpienia progresji do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej lub zgonu, zależnie od tego, które z tych zdarzeń wystąpiło jako pierwsze. U pacjentów, u których dokonano zmiany IKT2G z powodu zdarzenia niepożądanego przed wystąpieniem progresji lub zgonu, zakończono obserwację w odniesieniu do PFS w dniu zmiany IKT2G. Czas całkowitego przeżycia (*overall survival*; OS) zdefiniowano jako okres pomiędzy dniem rozpoczęcia terapii IKT2G a datą zgonu niezależnie od jego przyczyny. U pacjentów, u których wykonano allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych hematopoezy (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*; alloSCT) po rozpoczęciu leczenia IKT2G, zakończono obserwację w odniesieniu do PFS i OS w dniu wykonania alloSCT, aby wykluczyć potencjalny istotny wpływ alloSCT na długoterminowy przebieg PBSz.

Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą pakietu statystycznego R, wersja 3.0.1 (R Development Core Team, Wiedeń, Austria). Rozkład cech ciągłych w badanych grupach pacjentów leczonych nilotynibem lub dazatynibem porównano za pomocą testu U Manna-Whitney'a-Wilcoxon. Zmienne kategoryzowane porównano testem χ^2 lub dokładnym testem Fishera w zależności od liczebności grup. W wieloczynnikowych modelach regresji logistycznej i proporcjonalnego ryzyka Coxa uwzględniono zmienną dotyczącą rodzaju stosowanego IKT2G oraz zmienne zaburzające, będące istotne na poziomie $< 0,1$ (regresja krokowa z wykorzystaniem testu ilorazu wiarygodności). Jako potencjalne zmienne zaburzające w modelach wieloczynnikowych do analizy włączono następujące parametry: wiek chorych, płeć, fazę PBSz oraz wskaźnik Sokala. Założenie o proporcjonalności ryzyka sprawdzono testem Schoenfelda. Estymatory prawdopodobieństwa przeżycia oszacowano metodą Kaplana-Meiera. Testy statystyczne przeprowadzono na poziomie istotności 0,05. Wyniki porównań przedstawiono odpowiednio jako ilorazy szans (*odds ratio*; OR) lub ilorazy ryzyka (*hazard ratio*; HR) z 95% przedziałami ufności (95% *confidence interval*; CI).

Wyniki

Charakterystyka pacjentów

Początkowo do analizy zakwalifikowano 111 chorych, u których zmianę leczenia na IKT2G przeprowadzono w

Tabela I – Charakterystyka analizowanych chorych na przewlekłą białaczkę szpikową leczonych dazatynibem lub nilotynibem z powodu oporności lub nietolerancji pierwszoliniowego leczenia imatynibem
Table I – Characteristics of chronic myeloid leukemia patients treated with dasatinib or nilotinib as second line therapy, after imatinib failure or intolerance

Zmienna	Dazatynib N = 75 (%)	Nilotynib N = 33 (%)	p
Wiek			
<60 lat	66,2%	58,1%	0,436
≥60 lat	33,8%	41,9%	
Płeć			
K	49,3%	33,3%	0,179
M	50,7%	66,7%	
Faza PBSz			
1	85,3%	90,3%	0,749
2	14,7%	9,7%	
Wskaźnik Sokala			
1	41,2%	38,7%	0,720
2	30,9%	38,7%	
3	27,9%	22,6%	
Przyczyna odstawienia imatynibu			
Oporność	86,8%	74,2%	0,124
Nietolerancja	13,2%	25,8%	

okresie od lipca 2005 r. do marca 2013 r. Następnie z analizy wyłączono 3 pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów badania z powodu rozpoznania kryzy blastycznej w chwili włączenia imatynibu (2 pacjentów) lub wykonania alloSCT przed włączeniem imatynibu (1 pacjent). Ostatecznie analizę retrospektywną przeprowadzono w grupie 108 chorych, w tym 75 pacjentów leczonych dazatynibem i 33 chorych nilotynibem. Wszyscy analizowani pacjenci otrzymywali w pierwszej linii leczenia imatynib w standardowej dawce 400 mg/dzień. Początkowa dawka IKT2G wynosiła w grupie dazatynibu 1×100 mg u 62 chorych i 2×70 mg u 13 chorych, natomiast w grupie leczonej nilotynibem wszyscy chorzy otrzymywali lek w dawce 2×400 mg na dobę. Powodem zmiany imatynibu na IKT2G była oporność na imatynib u 91 pacjentów (84,3%) oraz nietolerancja imatynibu u 17 (15,7%) chorych. Analizy mutacji kinazy BCR-ABL w momencie wystąpienia oporności na imatynib dokonano u 36 chorych. Obecność mutacji stwierdzono u 9 chorych, w tym u 7 w grupie dazatynibu i 2 w grupie nilotynibu. Szczegółową charakterystykę pacjentów leczonych dazatynibem i nilotynibem przedstawiono w tabeli I. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie analizowanych parametrów rokowniczych pomiędzy obydwoimi grupami chorych (Tab. I).

Wpływ IKT2G na odpowiedź cytogenetyczną i molekularną

Związek wybranych parametrów o potencjalnym znaczeniu rokowniczym, w tym rodzaju zastosowanego IKT2G, z prawdopodobieństwem uzyskania CCyR oceniono w dwóch punktach czasowych, tj. po 6 i po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia IKT2G. W ocenie cytogenetycznej przeprowadzonej po 6 miesiącach terapii IKT2G CCyR stwierdzono u 34,7% pacjentów leczonych dazatynibem oraz 38,7% chorych otrzymujących nilotynib. Rodzaj zastosowanego

Tabela II – Analiza wpływu rodzaju inhibitora kinazy tyrozynowej BCR-ABL 2. generacji oraz innych potencjalnych parametrów prognostycznych na prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach terapii drugiej linii u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową

Table II – Analysis of the influence of the kind of inhibitor of tyrosine kinase BCR-ABL and other prognostic factors on the probability of complete cytogenetic response after 12 month of therapy in chronic myeloid leukemia patients

Zmienna	Modele jednoczynnikowe OR (95% CI)	p	Modele wieloczynnikowe OR (95% CI)	p
Rodzaj leczenia				
Nilotinib	1,00		1,00	
Dazatynib	2,20 (0,83–5,85)	0,114	1,97 (0,73–5,35)	0,181
Wiek				
<60 lat	1,00		–	
≥60 lat	1,00 (0,98–1,01)	0,659		
Płeć				
K	1,00			
M	0,71 (0,31–1,65)	0,426	–	
Faza PBSz				
1	1,00			
2	1,32 (0,37–4,63)	0,669	–	
Wskaźnik Sokala				
1	1,00		–	
2	1,29 (0,48–3,46)	0,616		
3	0,71 (0,26–1,99)	0,517		
Przyczyna odstawienia imatynibu				
Oporność	1,00		1,00	
Nietolerancja	3,11 (0,83–11,70)	0,093	2,77 (0,72–10,61)	0,137

IKT2G nie wykazywał istotnego wpływu na prawdopodobieństwo uzyskania CCyR (dazatynib vs nilotinib OR = 1,03; 95%CI = 0,41–2,57; p = 0,95). Podobnie, żaden z innych potencjalnych parametrów rokowniczych, w tym wiek (p = 0,44), płeć (p = 0,66), faza PBSz (0,33), skala Sokala (p = 0,47) i przyczyna odstawienia imatynibu (p = 0,66) nie wiązał się z prawdopodobieństwem uzyskania CCyR. Po 12 miesiącach terapii CCyR stwierdzono u 60,0% chorych leczonych dazatynibem i 77,0% chorych otrzymujących nilotinib, przy czym różnice te nie były istotne statystycznie (p = 0,114). Jedynym parametrem, który wykazywał trend w kierunku większego prawdopodobieństwa uzyskania CCyR, była nietolerancja imatynibu jako przyczyna włączenia IKT2G w stosunku do odstawienia imatynibu z powodu oporności na imatynib (OR = 3,11; 95%CI = 0,83–11,70; p = 0,093). Wpływ badanych parametrów na prawdopodobieństwo osiągnięcia CCyR po 12 miesiącach leczenia IKT2G zaprezentowano w tabeli II.

W ocenie wyników odpowiedzi molekularnej po 18 miesiącach terapii IKT2G stwierdzono wysokie i nieproporcjonalne odsetki brakujących danych w analizowanych grupach wynikające z nieprzeprowadzenia odpowiednich oznaczeń. Wśród 33 chorych leczonych nilotinibem brakowało danych dotyczących oceny odpowiedzi molekularnej u 36,4% pacjentów, podczas gdy u chorych otrzymujących dazatynib u 8,0%. Z uwagi na ryzyko uzyskania mało wiarygodnych wyników nie przeprowadzono porównania skuteczności w odniesieniu do odsetka uzyskanych MMR w badanych grupach.

Wpływ IKT2G na czas przeżycia wolnego od progresji i całkowitego przeżycia

Po medianie czasu obserwacji 43,8 miesiąca, u 20 pacjentów (18,5%) stwierdzono progresję PBSz do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej, a 13 chorych (12,0%) zmarło. U

10 pacjentów (9,3%) zakończono obserwację w odniesieniu do PFS i OS w dniu wykonania alloSCT, aby wykluczyć potencjalny wpływ alloSCT na długoterminowy przebieg PBSz. W całej obserwowanej populacji pacjentów oraz w poszczególnych grupach leczonych nilotinibem i dazatynibem nie osiągnięto mediany PFS. Przewidywany odsetek chorych pozostających bez progresji po 12 miesiącach wynosił 91,7% (95%CI = 82,5–96,2%) dla pacjentów leczonych dazatynibem i 93,2 (95%CI = 75,5–98,3%) dla chorych otrzymujących nilotinib. Czynniki, które wykazały niezależny wpływ na wydłużenie PFS w analizie wieloczynnikowej, to faza przewlekła PBSz (OR = 3,29; 95%CI = 1,27–8,54; 0,014) oraz wiek <60 lat (OR = 1,02; 95%CI = 1,00–1,03; p = 0,027). Natomiast, nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu rodzaju IKT2G na prawdopodobieństwo PFS (p = 0,861). Szczegółowe wyniki analiz jednoczynnikowych i wieloczynnikowej dotyczących PFS zaprezentowano w tabelach III i IV. Na rycinie 1 przedstawiono prawdopodobieństwo PFS w grupach leczonych nilotinibem i dazatynibem.

Podobnie, nie zaobserwowano istotnego związku leczenia nilotinibem lub dazatynibem na prawdopodobieństwo OS. Jedynym parametrem istotnie związanym z dłuższym OS w analizie wieloczynnikowej był wiek <60 lat (OR = 1,03; 95%CI = 1,00–1,04; p = 0,021), natomiast faza przewlekła PBSz w chwili włączenia IKT2G wykazywała jedynie trend do dłuższego OS w stosunku do fazy akceleracji. Prawdopodobieństwo OS w zależności od zastosowanego IKT2G przedstawiono na rycinie 2.

Omówienie

Przeprowadzona analiza retrospektywna miała na celu porównanie skuteczności IKT2G dazatynibu i nilotinibu w warunkach rutynowej praktyki klinicznej, u chorych na

Tabela III – Analiza wpływu rodzaju inhibitora kinazy tyrozynowej BCR-ABL drugiej generacji oraz innych potencjalnych parametrów prognostycznych na prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową
Table III – Analysis of the influence of second generation inhibitor of tyrosine kinase BCR-ABL type and other potential prognostic factors on the progression-free survival of chronic myeloid leukemia patients

Zmienna	Modele jednoczynnikowe HR (95% CI)	p	Modele wieloczynnikowe HR (95% CI)	p
Rodzaj leczenia				
Nilotinib	1,00		1,00	
Dazatynib	0,95 (0,34–2,65)	0,924	1,10 (0,38–3,17)	0,861
Wiek				
<60 lat	1,00		1,00	
≥60 lat	1,02 (1,00–1,03)	0,032	1,02 (1,00–1,03)	0,027
Płeć				
K	1,00			
M	0,82 (0,34–1,97)	0,653	–	
Faza PBSz				
1	1,00		1,00	
2	3,12 (1,24–7,84)	0,015	3,29 (1,27–8,54)	0,014
Wskaźnik Sokala				
1	1,00			
2	1,20 (0,42–3,48)	0,735	–	
3	1,25 (0,43–3,60)	0,680		
Przyczyna odstawienia imatynibu				
Oporność	1,00		–	
Nietolerancja	0,66 (0,15–2,88)	0,582		

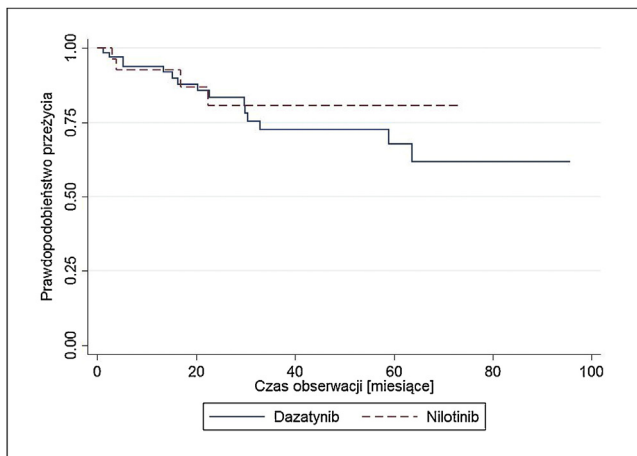
PBSz opornych na imatynib lub nietolerujących tego leku. Na podstawie analizowanych danych wykazano, że odsetki uzyskiwanych odpowiedzi cytogenetycznych oraz prawdopodobieństwo PFS i OS nie różnią się istotnie w grupach pacjentów leczonych nilotinibem i dazatynibem.

Dotychczas nie przeprowadzono randomizowanego badania porównującego skuteczność dazatynibu i nilotinibu u chorych na PBSz. Z tego względu możliwe jest jedynie

odniesienie uzyskanych wyników do danych z dużych badań klinicznych z zastosowaniem jednego z analizowanych IKT2G. Na podstawie opublikowanych wyników takich badań, ocenia się, że zastosowanie dazatynibu lub nilotinibu umożliwia uzyskanie CCyR u około połowy pacjentów opornych na imatynib lub nietolerujących imatynibu [5, 6, 11–21]. Dwa badania II fazy START-C i START-R oceniły skuteczność dazatynibu u pacjentów w fazie przewlekłej

Tabela IV – Analiza wpływu rodzaju inhibitora kinazy tyrozynowej BCR-ABL 2. generacji oraz innych potencjalnych parametrów prognostycznych na prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową
Table IV – Analysis of influence of the type of inhibitor of tyrosine kinase BCR-ABL and other prognostic factors on overall survival of chronic myeloid leukemia patients

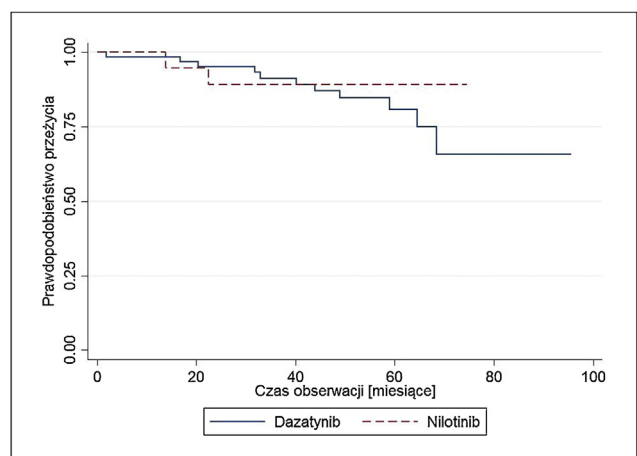
Zmienna	Modele jednoczynnikowe HR (95% CI)	p	Modele wieloczynnikowe HR (95% CI)	p
Rodzaj leczenia				
Nilotinib	1,00		1,00	
Dazatynib	0,70 (0,15–3,17)	0,639	0,99 (0,20–4,82)	0,986
Wiek	1,06 (1,00–1,09)	0,034		
<60 lat	1,00		1,00	
≥60 lat	1,02 (1,00–1,04)	0,024	1,03 (1,00–1,04)	0,021
Płeć				
K	1,00		–	
M	0,99 (0,33–2,95)	0,981		
Faza PBSz				
1	1,00		1,00	
2	2,89 (0,89–9,44)	0,078	3,12 (0,91–10,66)	0,070
Wskaźnik Sokala				
1	1,00		–	
2	1,06 (0,26–4,32)	0,932		
3	1,17 (0,33–4,18)	0,804		
Przyczyna odstawienia imatynibu				
Oporność	1,00		–	
Nietolerancja	1,22 (0,27–5,52)	0,797		



Ryc. 1 – Wpływ wpływu rodzaju inhibitora kinazy tyrozynowej BCR-ABL 2 generacji na prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową

Fig. 1 – Influence of the type of inhibitor of tyrosine kinase BCR-ABL on progression-free survival probability in chronic myeloid leukemia patients

PBSz opornych na imatynib [5, 11, 12]. W badaniu START-C po okresie obserwacji 24 miesięcy, CCyR obserwowano u 53% pacjentów, natomiast przewidywane prawdopodobieństwo PFS i OS wynosiły odpowiednio 94% i 96% po 24 miesiącach badania [5]. W badaniu START-R porównano skuteczność dazatynibu w dawce 140 mg/d (2×70 mg/d) oraz imatynibu w dawce 800 mg/d (2×400 mg) u chorych na PBSz opornych na imatynib w dawce 400 mg/d. W grupie pacjentów leczonych dazatynibem obserwowano wyższe odsetki odpowiedzi, wynosiły one odpowiednio 93% vs 82% dla całkowitej odpowiedzi hematologicznej ($p = 0,01$), 52% vs



Ryc. 2 – Wpływ wpływu rodzaju inhibitora kinazy tyrozynowej BCR-ABL 2 generacji na prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową

Fig. 2 – Influence of the type of inhibitor of tyrosine kinase BCR-ABL on overall survival probability in chronic myeloid leukemia patients

32% dla CCyR ($p = 0,017$) oraz 16% vs 4% dla MMR ($p = 0,0025$) [11, 12]. Obserwowane odpowiedzi były trwałe, a wspólna analiza wyników badania START-C i START-R wykazała, że 90% pacjentów, którzy uzyskali CCyR utrzymuje odpowiedź po 24 miesiącach terapii [13]. Randomizowane badanie CA-180-034 objęło 670 pacjentów w fazie przewlekłej opornych na imatynib lub nietolerujących imatynibu [14]. Badanie to miało na celu porównanie schematów dawkowania dazatynibu: 100 mg $1 \times$ ($n = 167$), 140 mg $1 \times$ ($n = 167$), 50 mg $2 \times$ ($n = 168$), 70 mg $2 \times$ ($n = 168$). Po 2-letniej medianie obserwacji odsetki CCyR i MMR były podobne we wszystkich badanych grupach (CCyR = 50–54%; MMR = 37–38%) [15]. Dawka dazatynibu 1×100 mg okazała się istotnie mniej toksyczna i jest dawką zalecaną. W grupie leczonej dazatynibem w dawce 1×100 mg odsetek CCyR i MMR po 24 miesiącach wyniósł odpowiednio 50% i 37%, natomiast PFS, OS i odsetek transformacji do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej wynosił odpowiednio 80%, 91%, i 3% [15]. Po 6 latach obserwacji 188 pacjentów (28%) pozostało w badaniu, a 6-letnie PFS w poszczególnych grupach wyniosło 40–51%, a OS 70–77% [16]. Skuteczność dazatynibu u chorych opornych lub nietolerujących imatynibu będących w fazie akceleracji PBSz oceniano w badaniu START-A ($n = 174$). Po 14 miesiącach obserwacji całkowitą odpowiedź hematologiczną utrzymało 45% z badanych pacjentów, a większą odpowiedź cytogenetyczną 64% [17].

Znacznie mniej wyników badań w analizowanym wskazaniu jest dostępnych dla nilotinibu. Wyniki badania 2. fazy nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania nilotinibu w dawce 400 mg $2 \times$ dziennie u chorych na PBSz w fazie przewlekłej z niepowodzeniem terapii lub z nietolerancją imatynibu wykazały, że 45% pacjentów uzyskało CCyR, a szacowane OS i PFS po 4 latach oceniono odpowiednio na 78% i 57%. Spośród 321 chorych wyjściowo włączonych do próby 98 (31%) było leczonych przez co najmniej 4 lata. Powodem przerwania stosowania leku były progresja (30%) lub objawy uboczne (21%) [6, 18, 19]. Zastosowanie nilotinibu u chorych w fazie akceleracji pozwala na uzyskanie odpowiedzi hematologicznej u 47% chorych oraz 12-miesięcznego OS u 79% pacjentów. Ponowna ocena przeprowadzona w tej samej grupie pacjentów po 24 miesiącach leczenia wykazała, że uzyskanie całkowitej odpowiedzi hematologicznej jest możliwe u 55%, a większej odpowiedzi hematologicznej u 32% chorych. Szacowane OS i PFS oceniono odpowiednio na 70% i 33% [20].

Zgodnie z naszą wiedzą, jedyne przeprowadzone dotychczas retrospektywne badanie porównujące skuteczność obydwu inhibitorów to analiza Griffin i wsp. [21]. Autorzy przeprowadzili retrospektywne ankietowe badania porównujące PFS i OS w grupie 597 pacjentów w fazie przewlekłej PBSz leczonych nilotinibem ($n = 301$) lub dazatynibem ($n = 296$) z powodu oporności lub nietolerancji imatynibu. Autorzy wykazali mniejsze ryzyko progresji i dłuższy PFS w przypadku pacjentów leczonych nilotinibem, odpowiednio ($\text{hazard ratio [HR]} = 0,27$; $p = 0,021$) i ($\text{HR} = 0,48$; $p = 0,030$). W naszej analizie nie obserwowano takiego efektu, co może być spowodowane np. mniejszą liczebnością analizowanych grup chorych. Z drugiej strony, należy podkreślić, że oba badania mają charakter retrospektywny i szereg czynników, takich jak możliwość preselekcji chorych oraz długi okres

włączania chorych do analizy, może wpływać na wiarygodność uzyskiwanych wyników.

W podsumowaniu, należy stwierdzić, że uzyskane dane sugerują porównywalną i zadowalającą skuteczność nilotinibu i dasatinibu u pacjentów z PBSz opornych na imatynib lub nietolerujących imatynibu. Wyniki obecnego badania obserwacyjnego potwierdzają zasadność wyboru IKT2G na podstawie profilu toksyczności leku i ryzyka określonych działań niepożądanych u poszczególnych chorych.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Barnes DJ, Melo JV. Cytogenetic and molecular genetic aspects of chronic myeloid leukaemia. *Acta Haematol* 2002;108:180–202.
- [2] Goldman JM. Chronic myeloid leukemia: a historical perspective. *Semin Hematol* 2010;47:302–311.
- [3] Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355:2408–2417.
- [4] Bixby D, Talpaz M. Mechanisms of resistance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia and recent therapeutic strategies to overcome resistance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;1:461–476.
- [5] Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia* 2008;22:1200–1206.
- [6] Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood* 2011;117:1141–1145.
- [7] Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood* 2012;119:3403–3412.
- [8] Cortes. et al. A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. *N Engl J Med* 2013;369:1783–1796.
- [9] Valent P. Severe adverse events associated with the use of second-line BCR/ABL tyrosine kinase inhibitors: preferential occurrence in patients with comorbidities. *Haematologica* 2011;96:1395–1397.
- [10] Baccarani M, Cortez J, Pane F, et al. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009;27:6041.
- [11] Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood* 2007;109:5143–5150.
- [12] Kantarjian HM, Pasquini R, Lévy V, et al. Dasatinib or high dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). *Cancer* 2009;115:4136–4147.
- [13] Baccarani M, Rosti G, Saglio G, et al. Dasatinib time to and durability of major and complete cytogenetic response (MCyR and CCyR) in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). *Blood* 2008;112: abstract 450.
- [14] Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26:3204–3212.
- [15] Shah NP, Kim DW, Kantarjian H, et al. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. *Haematologica* 2010;95:232–240.
- [16] Shah NP, Guilhot F, Cortes JE, et al. Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study. *Blood* 2014;123:2317–2324.
- [17] Apperley JF, Cortes JE, Kim DW, et al. Dasatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase after imatinib failure: the START-A trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3472–3479.
- [18] Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007;110:3540–3546.
- [19] Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia* 2013;27: 107–112.
- [20] le Coutre PD, Giles FJ, Hochhaus A, et al. Nilotinib in patients with Ph+ chronic myeloid leukemia in accelerated phase following imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Leukemia* 2012;26:1189–1194.
- [21] Griffin JD, Guerin A, Chen L, et al. Comparing nilotinib with dasatinib as second-line therapies in patients with chronic myelogenous leukemia resistant or intolerant to imatinib – a retrospective chart review analysis. *Curr Med Res Opin* 2013;29:623–631.